

Therapie der blanden Struma  
mit Schilddrüsenhormon:  
Indikationsstellung und Zuverlässigkeit  
Eine Nachuntersuchung

Thomas Mehrel

*Guss München  
1985*





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554826\\_0121](https://archive.org/details/IA41554826_0121)



AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. E. BUCHBORN

Therapie der blanden Struma mit Schilddrüsenhormon:  
Indikationsstellung und Zuverlässigkeit.

Eine Nachuntersuchung.

INAUGURAL - DISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN  
AN DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von  
Thomas Mehrel  
aus München

1985

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität  
München

Berichterstatteerin: Prof. Dr. C. R. Pickardt

Mitberichterstatte: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.1985

Es ist ein wunderbares Gefühl, wenn man  
den Gedanken an seine Eltern hat. Und  
denn sie die Gedanken an die Welt haben.

Man ist ein Mensch und man ist ein Mensch.  
Man ist ein Mensch und man ist ein Mensch.

Meinen Eltern gewidmet



Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. C. R. Pickardt, die es mir mit ihrer großen Geduld und ihren Ideen ermöglichte, die mir gestellte Aufgabe zu bewältigen.

Weiterhin möchte ich Frau Rennschmid, die mir bei der Einbestellung der Patienten half, danken.



## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                 | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung                                                                                                                   | 1     |
| 2. Auswahl der zu untersuchenden Personen                                                                                       | 2     |
| 3. Methoden                                                                                                                     | 4     |
| 3.1. Durchführung der TRH-Tests und Messung der TSH                                                                             | 4     |
| 3.2. Gesamtthyroxin                                                                                                             | 5     |
| 3.3. T3-Invitrotest                                                                                                             | 5     |
| 3.4. Index des freien Schilddrüsenhormons                                                                                       | 6     |
| 3.5. Thyroxin-bindendes Globulin                                                                                                | 6     |
| 3.6. T4/TBG-Quotient                                                                                                            | 6     |
| 3.7. Zusätzliche Einflußgrößen                                                                                                  | 7     |
| 3.8. Beurteilung des Therapieerfolges und<br>Definition des echten Therapieversagers                                            | 7     |
| 4. Ergebnisse                                                                                                                   | 9     |
| 4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung                                                                                          | 9     |
| 4.1.1. Beschaffenheit der Strumen                                                                                               | 9     |
| 4.2. Behandlungsergebnisse                                                                                                      | 10    |
| 4.3. Nicht zur Nachuntersuchung einbestellte<br>Patienten                                                                       | 13    |
| 4.4. Dosierungen                                                                                                                | 14    |
| 4.5. Eventuelle Beeinflussung durch Einnahme<br>von Östrogenen                                                                  | 15    |
| 4.6. Eventuelle Beeinflussung durch zusätzliche<br>Medikation von Jod - Verlaufsbeobachtung<br>einer siebzehnjährigen Patientin | 16    |
| 4.7. Compliance - regelmäßige Medikamenteneinnahme                                                                              | 19    |

## II

|      |                                                                                                                    |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.   | Diskussion                                                                                                         | 21 |
| 5.1. | Besteht ein Zusammenhang zwischen Mißerfolg der Suppressionstherapie und regressiven Veränderungen der Schilddrüse | 21 |
| 5.2. | Inwiefern ist das Alter des Patienten ausschlaggebend für eine Prognose bezüglich des Therapieerfolges?            | 22 |
| 5.3. | Kombinationspräparat oder Monosubstanz                                                                             | 23 |
| 5.4. | Hormon versus Jodtherapie                                                                                          | 23 |
| 6.   | Zusammenfassung                                                                                                    | 25 |
|      | Literatur                                                                                                          | 26 |

## 1. Einleitung

Trotz der seit Jahren anerkannten Tatsache, daß Jodmangel die Hauptursache der endemischen Struma darstellt, blieben Bemühungen um eine generell durchgeführte Jodsalzprophylaxe in der Bundesrepublik Deutschland bisher ohne Erfolg. (19, 28, 35) So besteht nach wie vor ein überdurchschnittlich erhöhtes Strumarisiko für die Bevölkerung in der BRD. (1, 6, 12, 30)

Ist es erst einmal zu einem Kropf gekommen und es erfolgt keine Therapie, läßt sich im Lauf der Jahre mit diversen Folgeerkrankungen rechnen. Anzuführen wären hierbei bei einer Pelottierung der Luftröhre die Tracheomalazie, weiterhin bei entsprechender Größe der Struma und Kompression der großen Gefäße des Halses die obere Einflußstauung, ebenso spielt die blande Struma bei Entstehung des autonomen Adenoms, im Sinne einer Anpassungshyperplasie, eine Rolle. (3, 34). Darüberhinaus besteht das Risiko, eine Struma maligna durch Verschleierung nicht frühzeitig genug zu erkennen. (7, 8)

In Anbetracht dieser Tatsachen stellt jede Vergrößerung der Schilddrüse eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar. (16)

Als Therapie kommen je nach Indikation und Vorbedingungen die operative Resektion, die Radiojodbehandlung und die Suppressionstherapie mit Schilddrüsenhormonen in Frage. (23)

Die Indikationsstellung, die Zuverlässigkeit und insbesondere die Faktoren, die die konsequente Durchführung der medikamentösen Therapie beeinflussen, ist Gegenstand dieser Arbeit.

## 2. Auswahl der zu untersuchenden Patienten

Die Ergebnisse dieser Arbeit entstammen der Nachuntersuchung eines Patientenkollektives der endokrinologischen Ambulanz der medizinischen Klinik-Innenstadt, München. Die Auswahl der zur Untersuchung einbestellten Patienten und der zur Beurteilung mit herangezogenen Krankengeschichten gliederte sich in mehrere Phasen und war von folgenden Kriterien abhängig:

Zunächst wurde aus der EDV-gespeicherten Patientenkartei aus einem Beobachtungszeitraum von 1976 bis 1979 nach fünf Suchdiagnosen eine Auswahl gewonnen:

1. Blande Struma diffusa
2. Struma nodosa
3. Kalter Knoten
4. Schilddrüsenzyste
5. Rezidiv Struma

Diese Auswahl wurde noch einmal genau nach der Diagnose blande Struma sortiert (15), da die bisher gestellten Auswahlbedingungen noch Platz für Überschneidungen, wie zum Beispiel Struma nodosa und kalter Knoten bzw. Schilddrüsenzyste etc. offenließen. Ebenso wurden noch hyper- bzw. hypothyreote Vergrößerungen der Schilddrüse (autonome Adenome, M. Basedow, Thyreositiden) ausgeschlossen. 196 Krankengeschichten entsprachen den obigen Kriterien.

Eine Einbestellung zur Nachuntersuchung machte ich von folgenden Punkten abhängig:

1. Obere Altersgrenze der Patienten: 60 Jahre.
2. Wohnort des Patienten im S-Bahn-Einzugsbereich der Klinik.
3. Es wurde bisher noch keine Schilddrüsenresektion bzw. Radiojodtherapie vorgenommen.

4. Die letzte Einbestellung des Patienten lag mehr als 6 Monate zurück.
5. Wenn während des bisherigen Verlaufs eine inkonsequente Medikamenteneinnahme abzusehen war, bzw. die Therapie vom Patienten abgebrochen worden war, erfolgte keine Einbestellung.

Es wurden schließlich 129 Patienten zur einer Nachuntersuchung einbestellt.

### 3. Methoden

Für die Beurteilung der Änderung der Schilddrüsengröße nahm ich

- a) den Halsumfang (mit einem Stahlband an der Stelle des größten Umfangs gemessen)
- b) den Palpationsbefund (diffus-knotig, weich-derb, Verschieblichkeit).

Zuverlässige Anhaltspunkte für die Einteilung eines Therapieerfolges mittels Klinik sind nur mit Einschränkungen zu benennen (14). Isoliert hat wohl keine Untersuchung genügend Aussagekraft, um von Erfolg oder Mißerfolg der Behandlung zu sprechen. Aus der Kombination mehrerer Befunde und einer genauen Kenntnis des Krankheitsverlaufs läßt sich aber durchaus ein verlässliches Bild gewinnen.

Als Parameter für die ausreichende Dosierung, d.h. für Suppression der TSH Sekretion, diente der TRH-Test (24, 31, 32).

#### 3.1. Durchführung der TRH-Tests und Messung des TSH

Nach Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung der basalen TSH-Spiegel und aller anderen Parameter wurden 200 µg TRH im Bolus injiziert. 30 Minuten nach Injektion wurde eine weitere Blutprobe zur Bestimmung des TSH-Anstieges entnommen.

##### Aufbewahrung der Seren:

Die Blutproben wurden nach vollständiger Gerinnung bei Zimmertemperatur zentrifugiert. Alle Proben wurden im Routine TSH-RIA bestimmt.

### Nebenwirkungen des TRH:

In keinem Fall traten ernsthafte Nebenwirkungen des TRH auf. Etwa bei der Hälfte der untersuchten Personen trat eine flüchtige Übelkeit, ein leichtes Hitzegefühl oder ein kurzdauernder Harndrang auf.

### TSH:

Die radioimmunologische Bestimmung des TSH wurde nach der Doppelantikörpermethode von Odell (22) mit den Modifikationen von Ehrhardt (5) durchgeführt. Der Normalbereich des basalen TSH-Spiegels liegt zwischen 0-3,8  $\mu\text{E/ml}$ , der Normalbereich des TSH-Anstieges nach 200  $\mu\text{g}$  TRH (Delta-TSH 30 Minuten) beträgt 2,7-23,6  $\mu\text{E/ml}$ .

Die Sicherung der Euthyreose lieferten

1. Das Gesamtthyroxin,
2. Der Thyroxin/TBG-Quotient bzw. der Index des freien Schilddrüsenhormons.

### 3.2. Gesamtthyroxin

Die Bestimmung des Gesamtthyroxinspiegels in Serum beruht auf dem Prinzip der kompetitiven Proteinbindungsanalyse und wurde nach dem automatisierten Verfahren von Horn und Mitarbeitern (9) durchgeführt.

Der Normalbereich liegt zwischen 4,5-10,0  $\mu\text{g}$  Thyroxin pro 100 ml.

### 3.3. T3-Invitrotest

Die Methode erfaßt die Verteilung von zugesetztem  $^{125}\text{J}$ -markiertem Trijodthyronin zwischen Schilddrüsenhormon bindenden Seroproteinen und Austauschharzen bzw. Dextrangel und beruht auf dem Prinzip des Trijodthyronin-Erythrozyten-Aufnahmetests von Hamolsky. Die Durchführung

erfolgt nach dem automatisierten Verfahren von Horn und Mitarbeitern (9). Das Ergebnis wird als sogenanntes freies 125-J-Trijodthyronin in Prozent des zugesetzten markierten T3 angegeben.

Dieser T3-Invitrotest ist eine indirektes Maß für die Proteinbindung der Schilddrüsenhormone und umgekehrt proportional zum TBG-Spiegel. (11)

Der Normalbereich ist 32-42 %.

#### 3.4. Index des freien Schilddrüsenhormons

Durch Multiplikation des Gesamt-Thyroxinspiegels mit dem Ergebnis des T3-Invitro-Tests erhält man einen Index, welcher der Konzentration an freien Schilddrüsenhormonen entspricht. Der errechnete Normalbereich beträgt 1,3-2,5.

#### 3.5. Thyroxin-bindendes Globulin

Die TBG-Spiegel im Serum wurden mit der Methode von Horn und Mitarb. (11) radioimmunologisch bestimmt.

Der Normalbereich für die Altersgruppe von 15-49 Jahren beträgt 1,5-2,8 mg / 100 ml.

#### 3.6. T4/TBG-Quotient

Der Quotient aus T4 und TBG ist eine Rechengröße, die Auskunft gibt über das Verhältnis der Gesamthormonanteile zu dem wichtigsten bindenden Protein im Serum. Zwischen T4 und TBG besteht eine signifikante altersunabhängige Korrelation.

Der Mittelwert für Schilddrüsen-gesunde für T4/TBG ist  $3,2 \pm 0,7$  (11).

### 3.7. Zusätzliche Einflußgrößen

Im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung der untersuchten Parameter wurden auch noch berücksichtigt:

- Alter und Geschlecht der Patienten,
- Einnahme von Antiovalantien,
- Höhe der Schilddrüsenhormon Dosis,
- zusätzliche Einnahme von Jod.

### 3.8. Beurteilung des Therapieerfolges und Definition des echten Therapieversagers.

Der Beurteilung der nachuntersuchten Stichproben nach Erfolg bzw. Mißerfolg der Therapie legte ich eine 7-stufige Skala von -3 über 0 bis +3 zugrunde.

Aufschlüsselung:

- 3 entspricht rascher Größenzunahme, Verdacht auf Malignität,
- 2 entspricht Größenzunahme und negative Umbildung, d.h. von diffus Tendenz nach nodös,
- 1 entspricht Größe gleichbleibend, Konsistenz von weich nach derb,
- 0 entspricht keiner Veränderung,
- +1 entspricht Größe gleichbleibend, Konsistenzveränderung von derb nach weich,
- +2 entspricht deutlicher Größenabnahme bzw. deutlicher Konsistenzabnahme (Reduktion der Knotengröße),
- +3 entspricht einer vollständigen Rückbildung, d.h. keine Struma mehr tastbar.

Unter Mißerfolgen wurden alle Patienten subsummiert, die in die Skala von 0 bis -3 fielen.

Als echte Therapieversager sind die Patienten definiert, die trotz mindestens 3-monatiger Suppression des TSH keine Veränderung, bzw. eine Verschlechterung ihres Ausgangsbefundes zeigten.

#### 4. Ergebnisse

129 Patienten wurden nach den oben genannten Kriterien eingestellt.

##### 4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung betrug 32,7 Jahre.

Bei der Geschlechtsverteilung überwogen die Frauen die Männer mit 8,2 : 1.

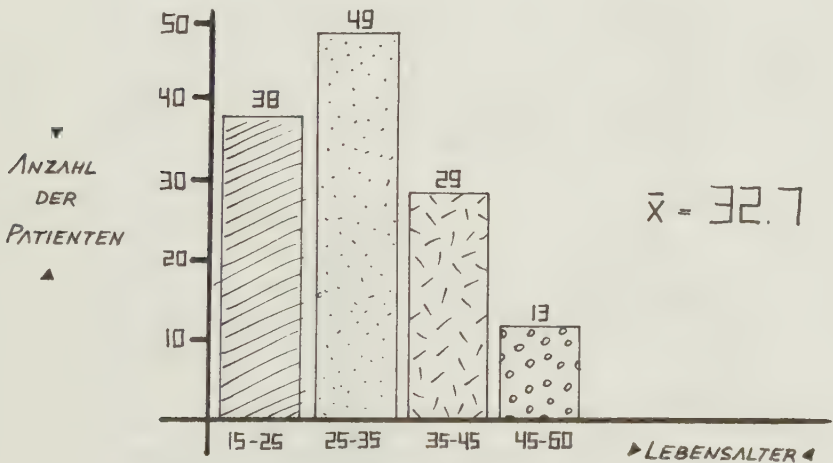


Abbildung 1: Stabdiagramm der Altersverteilung der Patienten

##### 4.1.1. Beschaffenheit der Strumen

Nodös: n = 49

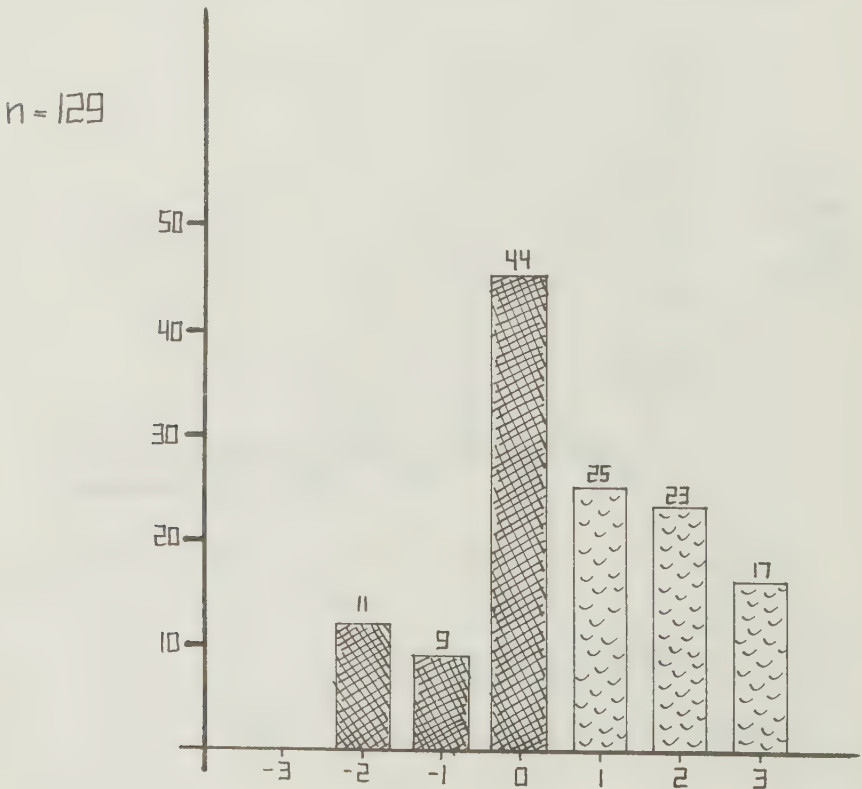
Diffus: n = 80

#### 4.2. Behandlungsergebnisse

Von den 129 zur Nachuntersuchung eingestellten Patienten erschienen am Nachuntersuchungstermin 55 Patienten. Von den Patienten, die nicht zum vereinbarten Termin kamen, wurden die Daten der letzten Nachuntersuchung herangezogen.

Nach oben ausgeführter Skaleneinteilung ergab sich bei den 129 Patienten folgendes Bild:

Abbildung 2



Der Übersicht halber faßte ich die Patienten von -3 bis 0 in a) unverändert bzw. verschlechtert und +1 bis +3 in b) gebesserte Befunde zusammen.

Hierbei sei noch einmal erwähnt, daß zur Nachprüfung der konsequenten Medikamenteneinnahme wie auch der richtigen Dosierung der TRH-Test sowie der T4/TBG-Quotient (zum Ausschluß einer Thyreotoxikosis factitia) dienen.

Zusammengefaßt ergibt sich hier also:

|                                                                                                                                   |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Nachuntersuchte Stichprobe:                                                                                                       | n = 129                |
| Unverändert bzw. verschlechtert:                                                                                                  | <u>n = 64 (49,6 %)</u> |
| Echte Therapie-Versager:                                                                                                          | n = 20 (15,5 %)        |
| Erklärbare Mißerfolge, d.h. keine Suppression des TSH<br>aufgrund von inkonsequenter Medikamenteneinnahme oder<br>Unterdosierung. |                        |
| a) unterdosiert:                                                                                                                  | n = 22                 |
| b) unregelmäßige Einnahme:                                                                                                        | n = 22                 |
| Gebesserte Befunde:                                                                                                               | <u>n = 65 (50,4 %)</u> |
| Mit supprimiertem TSH:                                                                                                            | n = 46 (36 %)          |
| TSH nicht supprimiert:                                                                                                            | n = 18 (14 %)          |

Bei einer Gegenüberstellung der echten Therapieversager mit den Patienten, die unter Schilddrüsenhormontherapie eine vollständige Rückbildung ihrer Struma erfuhren, läßt sich die Beobachtung machen, daß von

- 20 Therapieversagern 9, das entspricht einem Anteil von 45 %, eine Struma nodosa hatten - d.h. bei der Palpation der Schilddrüse waren eine oder mehrere Resistenzen zu tasten -
- und daß von 17 Patienten mit vollständiger Rückbildung

5, das entspricht einem Anteil von 29,4 %, einen solchen Tastbefund bei der Ausgangsuntersuchung boten. Eine Übersicht der untersuchten Parameter bietet Tabelle 1.

Tabelle 1:

|                              | Therapie-<br>versager | vollständige<br>Rückbildung |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| n                            | 20                    | 17                          |
| Durchschnittsalter           | 35,3 Jahre            | 31,8 Jahre                  |
| ältester Patient             | 60 Jahre              | 57 Jahre                    |
| jüngster Patient             | 22 Jahre              | 14 Jahre                    |
| Geschlecht männl./weibl.     | 1 : 10                | 1 : 5,7                     |
| mittlere Suppressionsdauer   | 17,1 Monate           | 19,6 Monate                 |
| längste "                    | 52 Monate             | 48 Monate                   |
| kürzeste "                   | 4 Monate              | 9 Monate                    |
| mittlere Behandlungsdauer    | 32,3 Monate           | 37 Monate                   |
| längste "                    | 78 Monate             | 131 Monate                  |
| kürzeste "                   | 6 Monate              | 16 Monate                   |
| Palpationsbefund -nodös      | 9 mal                 | 5 mal                       |
| bei Erstuntersuchung -diffus | 11 mal                | 12 mal                      |

#### 4.3. Nicht zur Nachuntersuchung einbestellte Patienten

69 Patienten des Computerausdruckes wurden nicht zur Nachuntersuchung einbestellt. Dies geschah aus Gründen der Zumutbarkeit, sowie, wenn wegen inkonsequenter Tabletteneinnahme oder eines vorzeitigen Therapieabbruches bereits ein Mißerfolg abzusehen war. Nicht einbestellt wurde also, wer

- nicht im S-Bahn-Einzugsbereich wohnte
- älter als 60 Jahre war
- vor weniger als einem halben Jahr das letzte Mal nachuntersucht wurde
- im vorangehenden Beobachtungszeitraum keine konsequente Medikamenteneinnahme zeigte oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatte.

Die Verteilung, die sich mit Hilfe der bisher verfügbaren Daten ergab, ist im folgenden dargestellt.

Erfolge:                      n = 24 (34,8 %)

Mißerfolge:                      n = 45 (65,2 %)

- |                                                             |                 |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|
| - davon echte Therapieversager                              | n = 15 (21,7 %) |
| - TSH nicht supprimiert ohne<br>weitere Angabe von Ursachen | n = 19          |
| - unregelmäßige Tabletteneinnahme                           | n = 9           |
| - nicht zur Blutentnahme erschienen                         | n = 2           |

Bei der Gegenüberstellung Erfolg - Mißerfolg innerhalb dieser Auswahl zeichnet sich ein klares Überwiegen der negativen Resultate ab. Zu bedenken ist, daß es sich bei diesen Patienten gewissermaßen schon um eine Negativauswahl handelte. An späterer Stelle wird noch einmal auf die Ergebnisse im Zusammenhang mit der gesamten Patien-

tenauswahl eingegangen.

#### 4.4. Dosierungen

Von den 129 zur Nachuntersuchung eingestellten Patienten wurden 114 (88,4 %) mit Kombinationspräparaten behandelt. (n = 109: T4 zu T3 im Verhältnis 5:1; n = 5: 10:1)

Und zwar in einer Dosis von 50 µg T4 plus 10 µg T3 bis zu 100 µg T4 plus 20 µg T3 / die.

Bei 57 Patienten (50 % aus dieser Gruppe) war das TSH supprimiert. Mit der Monosubstanz Thyroxin wurden 16 Patienten in einer Dosierung von 50-150 µg Thyroxin pro die behandelt. Aus dieser Gruppe waren 6 Patienten supprimiert.

Tabelle 2

|                                                 | Kombinationspräparat<br>T4/T3 5/1 bzw. 10/1 | Monosubstanz<br>(Thyroxin) |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| n                                               | 114                                         | 15                         |
| TSH-supprimiert                                 | 57                                          | 6                          |
| Therapieerfolg                                  | 61                                          | 4                          |
| Erfolg ohne vollständige<br>Suppression des TSH | 17                                          | 1                          |

Tabelle 2: Dosierungen in der Übersicht

|              |                |     | TSH supp. |  |
|--------------|----------------|-----|-----------|--|
| a) Thyroxin: | 150 µg/die     | 4x  | 2x        |  |
|              | 100 µg/die     | 5   | 3         |  |
|              | 75 µg/die      | 5   | 1         |  |
|              | 50 µg/die      | 1   | -         |  |
| b) T4/T3 5:1 | 100 T4 / 20 T3 | 37x | 17x       |  |
|              | 75 T4 / 15 T3  | 43  | 23        |  |
|              | 50 T4 / 10 T3  | 28  | 14        |  |
| T4/T3 10:1   | 100 T4 / 10 T3 | 2   | 1         |  |
|              | 50 T4 / 10 T3  | 4   | 2         |  |

18 Patienten verzeichneten einen Therapieerfolg, ohne daß das TSH zum Zeitpunkt der Blutentnahme je supprimiert war. 4 von diesen Patienten nahmen die Medikamente sogar nur unregelmäßig ein.

Bei 11 Patienten war das TSH zwar nicht vollständig supprimiert, lag jedoch erheblich unter den, bei Therapiebeginn gemessenen Ausgangswerten. Bei den restlichen 3 Patienten handelt es sich um einen Therapieerfolg Grad 1-2, d.h. geringgradige Abnahme von Größe bzw. Konsistenz.

#### 4.5. Eventuelle Beeinflussung durch Einnahme von Östrogenen

Unter der Einnahme von Östrogenen kommt es zu einem Anstieg des Thyroxin-bindenden Globulins TBG im Serum (11, 17). Hier interessierte, ob dies eine erhöhte Suppressionsdosis zur Folge hätte. Von 115 Patientinnen der Stichprobe nahmen 23 Östrogen-Präparate während des untersuchten Zeitraumes ein.

Tabelle 4

|                                 | supprimiert | nicht<br>supprimiert |
|---------------------------------|-------------|----------------------|
| unverändert bzw. verschlechtert | 4           | 10                   |
| gebessert                       | 5           | 4                    |

Insgesamt ergibt sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv folgendes Bild:

|                                     | <u>Patientinnen mit zu-</u><br><u>sätzlichen Östrogenen:</u> | <u>Gesamte Stichprobe</u><br><u>(n = 129)</u> |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Gebessert:                          | 40 %                                                         | 50,4 %                                        |
| Unverändert bzw.<br>verschlechtert: | 60 %                                                         | 49,6 %                                        |

Berücksichtigt man die erklärbaren Mißerfolge (inkonsequente Tabletteneinnahme von 4 Patientinnen) hier nicht, ändert sich das Verhältnis zugunsten des Erfolgs mit 48 % zu Mißerfolg mit 52 %. Die zur Suppression notwendige Dosis lag zwischen 50 µg T4 - 10 µg T3 und 100 µg - 20 µg T3 und war somit von der, in der gesamten Stichprobe zur Suppression durchschnittlich notwendigen Dosis, signifikant nicht verschieden.

#### 4.6. Eventuelle Beeinflussung durch zusätzliche Medikation mit Jod - Verlaufsbeobachtung einer siebzehnjährigen Patientin

Von 129 Patienten nahmen 43 zusätzlich zu ihrer Schilddrüsenhormonmedikation Kaliumjodid in einer Dosierung von

100 bzw. 200 µg/Tag ein.

Bei 19 von diesen Patienten war das TSH bei Kontrolle nicht supprimiert, noch ließ sich durch die zusätzliche Jodeinnahme eine Volumenabnahme der Schilddrüse beobachten.

Um die Fragwürdigkeit einer Kombinationstherapie (Jod und Schilddrüsenhormone) zu verdeutlichen, erscheint es mir als angebracht, den Krankheitsverlauf der Patientin S., geboren am 12.5.1964, bei der der intrathyreoidale Jodgehalt gemessen werden konnte, etwas detaillierter darzustellen.

Die damals siebzehnjährige Patientin stellte sich mit einer seit ca. 2 Jahren bestehenden Struma diffusa in der endoklinologischen Ambulanz der medizinischen Klinik vor. Frl. S. wurde im Hinblick auf eine möglicherweise günstige Beeinflussung des Therapieerfolges durch die Kombination von Schilddrüsenhormon und Jod mit 100 µg T<sub>4</sub>/10 µg T<sub>3</sub> und 100 µg / die Kaliumjodid behandelt. Das Schilddrüsenvolumen wurde sonographisch gemessen, die mittlere Jodkonzentration der Schilddrüse wurde mittels Fluoreszenzszintigraphie bestimmt (10, 2).

Bei der Erstuntersuchung am 2.4.1981 ergaben sich folgende Befunde:

- T<sub>4</sub> 4µg/dl
- TBG 2,7 mg/dl
- T<sub>4</sub>/TBG 1,5
- T<sub>3</sub> 169 ng/dl
- TRH Test: TSH-basal 1,3 - TSH nach 30 Minuten 9,1 µE/ml.
- Schilddrüsenvolumen 53,8 ml.
- Die Fluoreszenzszintigraphie ergab eine gleichmäßige Jodverteilung der Schilddrüse mit einer mittleren Jodkonzentration, die unter 0,2 mg/g lag, was mit einer

jodverarmten Schilddrüse zu vereinbaren ist.

Befunde der Kontrolluntersuchung am 26.5.1981:

- T4 9,2 µg/dl
- TBG 2,3 mg/dl
- T4/TBG 4,0
- T3 293 ng/dl das TSH war supprimiert.
- Das Schilddrüsenvolumen hatte zugenommen: 58,5 ml.
- Die mittlere Jodkonzentration war unverändert.

Befunde vom 13.7.1981:

- T4 6,4 µg/dl
- TBG 2,3 mg/dl
- T4/TBG 2,8
- T3 183 ng/dl
- TSH supprimiert
- Schilddrüsenvolumen: 56,9 ml
- mittlere Jodkonzentration weiterhin unter 0,2 mg/g.

Befunde vom 7.10.1981:

- T4 7,8 µg/dl
- TBG 2,1 mg/dl
- T4/TBG 3,7
- T3 180 ng/dl TSH supprimiert
- Schilddrüsenvolumen: 54,1 ml
- mittlere Jodkonzentration gegenüber den Vorbefunden unverändert.
- Der Halsumfang hatte bis zu diesem Zeitpunkt nicht überzeugend abgenommen.

Befunde vom 2.12.1981:

- T4 7,8 µg/dl
- TBG 2,6 mg/dl
- T4/TBG 3,0

- T3 248 ng/dl, TSH supprimiert
- Schilddrüsenvolumen: 55,1 ml
- mittlere Jodkonzentration unverändert.

Am 16.2.1982 ließ sich sonographisch erstmals eine Verbesserung des Befundes ermitteln; Schilddrüsenvolumen: 40,0 ml.

Die Patientin stellte daraufhin die Schilddrüsenhormonbehandlung ein.

Am Beispiel dieser Patientin zeigt sich unter Zuhilfenahme der Werte für die mittlere Jodkonzentration, daß bei einer suffizienten Suppressionsbehandlung eine zusätzliche Jodmedikation wohl nicht sinnvoll ist. (Die mittlere Jodkonzentration änderte sich während der gesamten Dauer der Suppression nicht, s.o.)

#### 4.7. Compliance - regelmäßige Medikamenteneinnahme

Die hier angeführten Daten beziehen sich auf 198 Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 1976-1979 nachuntersucht wurden, d. h., es wurden die Krankengeschichten der Patienten, die zur Nachuntersuchung einbestellt, sowie die Befunde der 69 Patienten, die aus bereits erwähnten Gründen nicht einbestellt wurden, zur Betrachtung herangezogen.

Von 198 Patienten, die sich aufgrund einer Vergrößerung ihrer Schilddrüse einer Erstuntersuchung unterzogen und daraufhin eine Medikation zur Suppressionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen verschrieben bekamen, nahmen 36 Patienten (18 %) ihre Medikamente nicht regelmäßig ein.

16 Patienten, von denen 6 bis dahin bereits einen Therapieerfolg verzeichnen konnten, brachen die Behandlung

vorzeitig ab.

Die Durchschnittliche Einnahmedauer der Patienten, deren Struma sich einer Suppressionsbehandlung gegenüber als refraktär erwies, war 17,1 Monate (vgl. dazu Tabelle 1: Mittlere Suppressionsdauer der Therapieversager).

## 5. Diskussion

### 5.1. Besteht ein Zusammenhang zwischen Mißerfolg der Suppressionstherapie und regressiven Veränderungen der Schilddrüse?

Berücksichtigt man in einer tabellarischen Gegenüberstellung nur die Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes supprimiert waren, überwiegt bei den therapieresistenten Strumen der Anteil der Patienten, die zu Beginn der Therapie bereits eine knotige Struma hatten.

Tabelle 6: Ausgangsbefund und Therapieresultate der supprimierten Patienten

insgesamt 63 Patienten supprimiert.

| Therapie               | insgesamt | davon bei Erstuntersuchung |               |
|------------------------|-----------|----------------------------|---------------|
|                        |           | Struma diffusa             | Struma nodosa |
| erfolgreich            | 43 (68 %) | 33                         | 10            |
| -----                  |           |                            |               |
| Therapie-<br>refraktär | 20 (32 %) | 11                         | 9             |

Anteil der nodösen insgesamt : 30 %

Anteil der nodösen am Mißerfolg: 45 %

Diese Beobachtung erklärt sich aus der Tatsache, daß die Knotenbildung in einer Struma durch Nekrosen hervorgerufen wird, die ihrerseits eine Folge der mangelnden Blutversorgung sind und schließlich bindegewebig ersetzt werden (34).

Die bereits bindegewebig ersetzten Areale sind nun unabhängig von der Stimulation durch TSH bzw. bleiben auch

nach Suppression desselben unverändert.

Die bei unserem Patientengut gemachte Beobachtung, daß diffuse Strumen besser auf die Suppressionstherapie ansprechen, deckt sich auch mit den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen (2, 20).

## 5.2. Inwiefern ist das Alter des Patienten ausschlaggebend für eine Prognose bezüglich des Therapieerfolges?

Einen Überblick über Altersverteilung und Therapie gibt Abbildung 3.

Abbildung 3: Durchschnittsalter und Therapieerfolg

|            |                     |
|------------|---------------------|
| +3 : ----- | n = 17 / 31.8 Jahre |
| +2 : ----- | n = 22 / 32 Jahre   |
| +1 : ----- | n = 23 / 29.1 Jahre |
| 0 : -----  | n = 44 / 32.7 Jahre |
| -1 : ----- | n = 10 / 27,1 Jahre |
| -2 : ----- | n = 12 / 32,2 Jahre |
| -3 : /     |                     |

Die von uns untersuchte Stichprobe läßt keine Tendenz bezüglich Alter und Prognose erkennen. Geht man aber davon aus, daß in einem Endemiegebiet ja ständig der strumigene Faktor des Jodmangels herrscht, kann man bedingt vom Alter des Patienten auf das Alter der Struma schließen (vorausgesetzt, die Aufenthaltsdauer im Endemiegebiet entspricht dem größten Teil des bisherigen Lebens).

Berücksichtigen wir in diesem Zusammenhang die im obigen Abschnitt besprochenen regressiven Veränderungen, liegt es auf der Hand, daß, je jünger der Patient und je diffuser die Struma ist, desto größer der zu erwartende Erfolg der Schilddrüsenhormonbehandlung ist. (20)

### 5.3. Kombinationspräparat oder Monosubstanz

Bei 57 unserer Patienten, die mit Kombinationspräparaten supprimiert waren, ließen sich keine Zeichen einer klinischen Hyperthyreose erfragen. Wir können uns also aufgrund eigener Erfahrungen nicht der Meinung von K. W. Wenzel, eine Kombinationstherapie wäre nicht sinnvoll, anschließen (37). Der Hinweis, daß kurz nach Resorption T3-Spitzen zu messen sind, die in hyperthyreoten Bereichen liegen, hat wohl auch wegen des trägen biologischen Wirkungsmechanismus keine klinische Wertigkeit, zumal der T3-Spiegel nach 6 Stunden wieder auf seinen Ausgangswert zurückkehrt. (25)

### 5.4. Hormon versus Jodtherapie

Die in der Literatur erfolgreich beschriebene Behandlung euthyreoter Strumen durch eine reine Jodmedikation (27, 4) scheint zunächst, gegenüber der mit höherem Aufwand

betriebsenen Schilddrüsenhormonbehandlung, vorteilhafter zu sein.

Die Jodgabe beeinflusst die Strumagenese in vielerlei Hinsicht in positivem Sinne.

- Die Jodkonzentration des Schilddrüsenorgewebes steigt an (26, 33);
- der Serumspiegel vom Serum T3, T4 normalisiert sich (9);
- der TSH-Spiegel, bzw. seine Stimulierbarkeit durch TRH, nimmt - zumindest bei jüngeren Menschen - ab (18, 27, 29).

Bei erwachsenen Strumaträgern hingegen kommt die Reduktion der Zahl funktionsfähiger Follikel zum tragen, was höhere Jodmengen in der Therapie erforderlich machen würde und damit auch das Risiko, z. B. einer jodinduzierten Hyperthyreose durch das Substratangebot an autonome Gewebsbezirke, erhöhen würde. Ebenso wurde unter hohen Jodgaben die Triggerung eines latenten Morbus Basedow beschrieben (vgl. dazu 19, 36).

In Übereinstimmung mit der Literatur ist bei Patienten jenseits des 40. Lebensjahres unbedingt der Hormonbehandlung der Vorzug zu geben.

Ob die vermehrte Resistenz jodreichen Schilddrüsenorgewebes gegenüber der hyperplasiogenen Wirkung des TSH auch noch nach dem Adoleszentenalter für eine Volumenabnahme einer Struma ausreichen kann, müssen weitere Untersuchungen ergeben.

## 6. Zusammenfassung

198 Patienten, die im Zeitraum von 1976-1979 wegen einer blanden, euthyreoten Struma in der endokrinologischen Ambulanz vorstellig wurden, wurden in die Nachuntersuchung einbezogen. Alle Patienten wurden mit dem Ziel, die thyreotrope Stimulation durch das TSH zu unterdrücken, mit synthetischen Schilddrüsenhormonen behandelt. 129 Patienten wurden nach Kriterien der Zumutbarkeit zu einer Nachuntersuchung einbestellt.

- Von allen Patienten waren zum Zeitpunkt der letzten Blutentnahme 102 (51,5 %) supprimiert.
- 35 Patienten (34 % der Supprimierten) zeigten trotz vollständiger Unterdrückung der TSH-Antwort keine Besserung ihres Befundes.
- 52 Patienten (26 %) nahmen ihre Medikamente nicht regelmäßig ein bzw. brachen die Therapie vorzeitig ab.
- Die Beziehung zwischen Ausgangsbefund der Struma und dem Therapieresultat (siehe dazu Tabelle 1) lassen auch bei unserer Untersuchung die Tendenz erkennen, je jünger der Patient und je diffuser die Struma, desto besser die Aussichten einer Suppressionsbehandlung.
- Eine zusätzlich zur Hormonbehandlung verabreichte Dosis an Kaliumjodid (200 µg - 400 µg / die) erwies sich als nicht sinnvoll.

Abschließend zu dieser Untersuchung sei zu sagen, daß unabhängig vom palpatorischen Ausgangsbefund (knotig oder diffus), unter der Prämisse einer ausreichenden Dosierung (TRH-Test zur Kontrolle bzw. T4/TBG-Quotient zum Ausschluß einer Thyreotoxicosis factitia) und der gesicherten, konsequenten Einnahme der Medikamente, ein Therapieversuch durch Suppression der thyreotropen Stimulation durchaus gerechtfertigt ist.

## LITERATUR

- 1) DUNN T., MEDEIROS-NETO G.A.;  
Endemic Goitre and Cretinism, Continuing Threats to  
the World Health.  
Pan American Health Org., WHO 1974, Scientific Publ.  
No. 292
- 2) EMRICH D.;  
Ergebnisse der Therapie mit Schilddrüsenhormonen  
Tagung der Sektion Schilddrüse der dt. Gesellschaft  
für Endokrinologie (30.11.-1.12.1979) Düsseldorf
- 3) EMRICH D., BÄHRE M.;  
Autonomy in Euthyroid Goitre: Maladaptation to Iodine  
Deficiency  
Clin. Endocr. 27 (1967)
- 4) EMRICH D., RIDDER-DIERKS A., KÖBBERLING J.;  
Vergleichende Untersuchungen zur medikamentösen The-  
rapie der euthyreoten Struma  
Tagung d. Sekt. Schilddrüse d. dt. Ges. f. Endokrino-  
log. (30.11. bis 1.12.1979)
- 5) ERHARDT F., MARSCHNER J., PICKARDT R. C., SCRIBA  
P.C.;  
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmuno-  
logischen Thyreotropin-Bestimmung  
Z. klin. Chem. Klin. Biochem. 11, 381 (1973)
- 6) HABERMANN J., HEINZE H. G. , HORN K., KAUFLEHNER R.,  
MARSCHNER I., NEUMANN J., SCRIBA P. C.;  
Alimentärer Jodmangel in der BRD  
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 1937
- 7) HEINZE H.G., SCRIBA P.C.;  
Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik  
Chirurg 47 (1976) 422
- 8) HORN K.;  
Der solitäre Schilddrüsenknoten  
Z. f. Allgem. med. 53 (1977) 1451
- 9) HORN K., KOEPPEN D., PICKARDT C. R., SCRIBA P. C.;  
Normalisierung des T3/T4 - Quotienten im Serum bei  
Strumapatienten unter Kaliumjodid  
Klin. Wschr. 53, 94-95 (1975)
- 10) HORN K., HENNER J., MÜLLER O. A., SCRIBA P. C.;  
Mechanisierte Hormon-Analytik mittels simultaner Säu-  
lenchromatographie  
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13, 173 (1975)

- 11) HORN K., KUBICZEK TH., PICKARDT C. R., SCRIBA P. C.;  
Thyroxin bindendes Globulin  
Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch diagnostische Bedeutung  
Klin. Wschr. 55, 881 (1977)
- 12) HORSTER F.A., KLUSMANN G., WILDMEISTER W.;  
Der Kropf; eine endemische Krankheit in der BRD?  
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975) 8
- 13) HORSTER F. A., WILDMEISTER W.;  
Zur Therapie der blanden Struma mit synthetischen Schilddrüsenhormonen  
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 525
- 14) IGL W., LUKAS P., LEISNER B., FINK U., SEIDERER M., PICKARDT C. R., LISSNER J.;  
Sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse - Vergleich mit anderen Methoden  
Nuclearmedizin XX, 64, (1981)
- 15) KLEIN E., KRACHT J., KRÜSKEMPER H. C., REINWEIN D., SCRIBA P. C.;  
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten;  
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973): 2249
- 16) KLEIN E., SCRIBA P. G., PICKARDT C. R.,  
Die blande Struma  
in Klein E., Oberdisse K., Reinwein D., (Hrsg.);  
Die Krankheiten der SD, 2. Aufl. Thieme (1980) S. 499 ff.
- 17) LADWIG E.;  
Inaugural Dissertation (1978) S. 32 ff.
- 18) LEISNER B., HENRICH B., KNORR D., KANTLEHNER R.;  
Effekt of iodide treatment on iodine concentration and volume of endemic non toxic goitre in childhood  
Acta Endocrinologica (1985) 108; 44-50
- 19) LIVIDAS D., KOUTRAS ,D. A., SOUVATZOULOYA., BECKERS C.;  
The Toxic Effects of Small Iodine Supplements in Patients with Autonomous Thyroid Nodules  
Clinical Endocrinolog. (1977)7, 121-127
- 20) MENG W., MENG S., HAMPEL R., VENTZ M., ZEISLER A.;  
Ergebnisse der Schilddrüsenhormontherapie bei blander Struma  
Zeitschr. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgebiete  
Jg. 37 (1982) Heft 16

- 21) MERKE F.,  
Die Eiszeit als primordiale Ursache des endemischen Kropfes  
Schweiz med. Wchschr. 95, 1138 (1965)
- 22) ODELL W. D., WILBER J. F., PAUL W. E.;  
Radioimmunoassay of Thyrotropin in Human serum  
J. Clin. Endoc. Metab. 25, 1179 (1965)
- 23) PICKARDT, LEISNER, IGL, SCRIBA  
Therapie der blanden Struma  
Aussichten und differenzierte Indikation  
Verh. dt. Ges. inn. Med. 87 (1981)
- 24) PICKARDT C. R., ERHARDT F., HORN K., LEHNERT P.,  
SCRIBA P. C.;  
Therapeutische Suppression der TSH Sekretion bei  
blander Struma, Rezidivstruma und zur Rezidivprophy-  
laxe nach Strumaresektion  
verh. dt. Ges. hum. Med. 80 (1974) 1352
- 25) PICKARDT C. R., GÄRTNER R., HABERMANN J., HORN K.,  
SCRIBA P. C., HORSTER F. A., WAGNER H., HENGST K.;  
Therapie der blanden Struma;  
Erfahrungen mit einer Kombination von 100 µg L-  
Thyroxin und 10 µg L-Trijodthyronin  
DMW 1981, 106. Jg. NR. 18
- 26) PICKARDT C. R., HABERMANN J., LEISNER B., WITTE A.,  
SCRIBA P. C.;  
Änderung des  $^{127}\text{J}$ -Gehaltes der Schilddrüse und der  
Schilddrüsenfunktion nach einmaliger Jodinkorporation  
bei SD-Gesunden und Strumaträgern mit endemischem  
Jodmangel  
Der Krankenhausarzt Heft 7 (1982)
- 27) RANKE M., BIERICH J. R., MOELLER H., NOTHJUNGE J., v.  
PUTTKAMMER K., et. al.;  
Veränderungen der TSH Sekretion bei Kindern mit  
Strumen nach Kurzzeitbehandlung mit KJ  
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 132
- 28) ROCHE J., LISSITZKY S.;  
Etiology of Endemic Goitre, Endemic Goitre, WHO,  
Monograph Serie No. 44, Genf 1960
- 29) SCRIBA P. C.,  
Adoleszentenstruma  
Mschr. Kinderheilkunde, 123, 307-310 (1975)

- 30) SCRIBA P. C., PICKARDT C. R.;  
Stellung der Struma unter den Schilddrüsenerkrankun-  
gen  
Therapiewoche 24, 21 2318 (1974)
- 31) SHENKMAN L., MITSUMA T., SUPHAVAI A., HOLLANDER C.  
S.;  
Response to TRH in Man: Feedback Inhibition by Thy-  
roid Hormone  
Am. j. of the med. Sc. 263: 426-431 (1972)
- 32) SNYDER, P. J., UTINGER R. D.;  
Response to Thyrotropin Releasing Hormone TRH in  
Normal Man  
J. Clin. Endocr. 34, 380 (1972)
- 33) STUDER H.;  
Die Regulation der Schilddrüsenfunktion bei Jodmangel  
Schweizer MED. Wschr. 22 (1966) 711
- 34) STUDER H., RAMELLI F.;  
Simple goiter and its variants:  
Euthyroid and Hyperthyroid Multinodular Goiters  
Endoc. Rev. Vol. 3, No. 1 40-50 (1982)
- 35) STUDER, H., KOHLER H., BÜRGI H;  
Iodine Deficiency, Handbook of Physiology Bd. 3(303)  
Wash. 1974
- 36) VAGENAKIS A. G., WANG C. A., BURGER A., MALOOF F.,  
BRAVERMAN L. E., INGBAR S. H.;  
Iodide induced Thyrotoxicosis in Boston  
N.E. journal of M. 287 (1972) 11, 223-227
- 37) WENZEL K. W., REINHOLD H., OEFF K.;  
Neue Aspekte der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen:  
Serum T3 unter Substitutionstherapie  
Dt. med. Wschr. 14 (1974) 705-708



## LEBENS LAUF

=====

Am 21. Januar 1956 wurde ich in München als Sohn des Kaufmanns Zoltan Mehrel und seiner Frau Vera geb. Adler geboren.

|             |                                                                                                                         |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1962 - 1966 | Volksschule in München                                                                                                  |
| 1966 - 1975 | Oskar v. Miller Gymn. München                                                                                           |
| 1972        | halbjähriger Aufenthalt am Carmel College bei Wallingford/England                                                       |
| 1975        | Abitur                                                                                                                  |
| 1975 - 1981 | Medizinstudium an der LMU-München                                                                                       |
| 1977        | ärztliche Vorprüfung                                                                                                    |
| 1978        | erster Teil der ärztlichen Prüfung                                                                                      |
| 1979        | zweimonatige Famulatur an der dermatolog. Abtlg. der Assuta Klinik in Tel-Aviv/Israel                                   |
| 1980        | zweiter Teil der ärztlichen Prüfung                                                                                     |
| 1981        | dritter Teil der ärztlichen Prüfung                                                                                     |
| 1982        | Einbürgerung als Deutscher (vorher war ich Schweizer)<br>Approbation                                                    |
| 1983 - 1984 | eineinhalbjährige Tätigkeit als Assistenz-<br>arzt am Institut für Anaesthesiologie der<br>Uni Mü., Klinikum Großhadern |









